

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



US6348620

Basic

Das

Claims

esp@cenet



Method for homogeneous nantiosel ctiv hydrogenation using catalytic ferrocenyl bis-phosphine complexes

Patent Number: US6348620

Publication date: 2002-02-19

Inventor(s): DRAUZ KARLHEINZ (DE); KLEMENT INGO (DE); KNOCHEL PAUL (DE); ALMENA PEREA JUAN JOSE (DE)

Applicant(s): DEGUSSA (DE)

Requested Patent: JP2000053593

Application Number: US19990335893 19990618

Priority Number (s): DE19981027311 19980619; DE19981058866 19981219; DE19991021924 19990512

IPC Classification: C07C69/02; C07F17/02

EC Classification: C07B53/00, C07C51/36, C07C67/303, C07C67/31

Equivalents: EP0965574, A3

Abstract

The present invention is relative to a method for the homogeneous, catalytic, enantioselective hydrogenation of compounds of the general formula (I)with the aid of compounds of the general formula (II)The use of the hydrogenated derivatives in organic synthesis

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-53593

(P2000-53593A)

(43)公開日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード(参考)

C 07 B 53/00

C 07 B 53/00

B

B 01 J 31/24

B 01 J 31/24

X

C 07 C 51/367

C 07 C 51/367

59/48

59/48

67/31

67/31

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-170175

(71)出願人 599025097

デグサーヒュルス アクチングゼルシャ
フト

ドイツ連邦共和国、デー45764 マルル、
バウルーバウマンストラーゼ、1

(22)出願日 平成11年6月16日 (1999.6.16)

(72)発明者 ポール ノシェ

ドイツ連邦共和国 マールブルク フリー
ドリッヒシュトラーゼ 8

(31)優先権主張番号 19827311.8

(74)代理人 100061815

弁理士 矢野 敏雄 (外3名)

(32)優先日 平成10年6月19日 (1998.6.19)

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(31)優先権主張番号 19858866.6

(32)優先日 平成10年12月19日 (1998.12.19)

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(31)優先権主張番号 19921924.9

(32)優先日 平成11年5月12日 (1999.5.12)

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

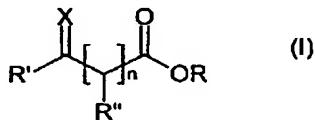
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 エステル化合物および酸化合物の均一触媒によるエナンチオ選択性的な水素添加のための方法および水素添加生成物の使用

(57)【要約】

【課題】 一般式 (I) :

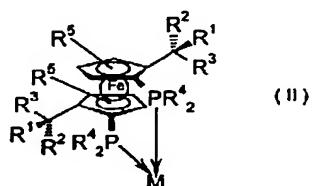
【化1】



の化合物のエナンチオ選択性的な均一触媒による水素添加のための方法および有機合成系中での水素添加誘導体の使用を提供する。

【解決手段】 一般式 (II) :

【化2】

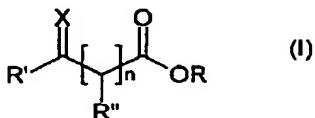


の化合物を触媒として使用する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I) :

【化1】

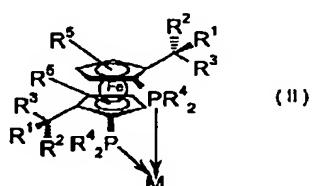


【式中、

nは、0～3の整数であり、R=H、(C₁～C₁₈)−アルキル、(C₆～C₁₈)−アリール、(C₇～C₁₉)−アラルキル、(C₃～C₁₈)−ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)−ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₆～C₁₈)−アリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₁₉)−ヘテロアリール、(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₃～C₈)−シクロアルキル−(C₁～C₈)−アルキルまたはカルボキシ保護基を表し、R'=H、(C₁～C₁₈)−アルキル、(C₆～C₁₈)−アリール、(C₇～C₁₉)−アラルキル、(C₃～C₁₈)−ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)−ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₆～C₁₈)−アリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₁₉)−ヘテロアリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₁～C₈)−シクロアルキル−(C₁～C₈)−アルキルを表し、その際、前記の基は(C₁～C₈)−アシルまたは(C₁～C₈)−アルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよく、

X=O、CHR''、NR''、NNHR''であり、R''=H、OH、R'、(C₁～C₁₈)−アルコキシ、(C₂～C₁₈)−アルコキシアルキル、(C₁～C₁₈)−アシル、(C₁～C₁₈)−アシルオキシであってもよく、その際、異なる位置に関してR''は異なった形であってもよく、あるいはRとR'またはR'またはR''とRは、(C₁～C₄)−架橋を介して相互に結合しており、該架橋は直鎖状または分枝鎖状の(C₁～C₈)−アルキル、(C₁～C₈)−アシル、(C₁～C₈)−アルコキシ、(C₂～C₈)−アルコキシアルキル基により一置換または複数置換されていてもよく、かつ/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい]の化合物を均一触媒によりエナンチオ選択的に水素添加するための方法において、一般式(II) :

【化2】



【式中、

R¹、R²は、相互に無関係にH、NR⁶R⁷、SR⁶、(C₁～C₁₈)−アルキル、(C₁～C₁₈)−アルコキシ、(C₂～C₁₈)−アルコキシアルキル、(C₁～C₁₈)−アシルオキシ、(C₆～C₁₈)−アリール、(C₇～C₁₉)−アラルキル、(C₃～C₁₈)−ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)−ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₆～C₁₈)−アリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₁₉)−ヘテロアリール、(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₁～C₈)−アルコキシアルキルにより一置換または複数置換されている、および/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい(C₃～C₇)−炭素環を介して結合しており、

R³は、(C₂～C₁₈)−アルキル、(C₁～C₁₈)−アルコキシ、(C₂～C₁₈)−アルコキシアルキル、(C₁～C₁₈)−アシルオキシ、(C₆～C₁₈)−アリール、(C₇～C₁₉)−アラルキル、(C₃～C₁₈)−ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)−ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₆～C₁₈)−アリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₁₉)−ヘテロアリール、(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₃～C₈)−シクロアルキル−(C₁～C₈)−アルキルを表し、

R⁴は、(C₁～C₁₈)−アルキル、(C₆～C₁₈)−アリール、(C₃～C₁₈)−ヘテロアリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₆～C₁₈)−アリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₁₉)−ヘテロアリール、(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₃～C₈)−シクロアルキル−(C₁～C₈)−アルキルを表し、

R⁵は、Hまたは基B−X−Zを表し、その際、Bは、群CR⁸₂、NR⁸、O、S、SiR⁸₂の基であり、Xは、1、4'−ビフェニル、1−エチレン、2−エチレン、1−プロピレン、3−プロピレン、PEG−(2～10)のようなスペーサーであり、かつZは、O−、NH−、COO−、CONH、エテニル−、NHC(=O)NH−、OC(=O)NH−またはNHC(=O)O−のような官能基を表す。

あるいは、両方のシクロペンタジエニル環の基R⁵は、 α 、 ω −(C₂～C₄)−アルキレン架橋を介して相互に結合しており、

R⁶、R⁷は、相互に無関係にH、(C₁～C₁₈)−アルキル、(C₁～C₁₈)−アルコキシ、(C₂～C₁₈)−アルコキシアルキル、(C₁～C₁₈)−アシル、(C₆～C₁₈)−アリール、(C₇～C₁₉)−アラルキル、(C₃～C₁₈)−ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)−ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)−アルキル−(C₆～C₁₈)−アリール、(C₁～C₈)−アルキル−(C₃～C₁₉)−ヘテロアリール、(C₃～C₈)−シクロアルキル、(C₁～C₈)−アルコキシアルキルにより一置換または複数置換されている、および/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい]の基を表す。

C_{18}) -ヘテロアリール、 $(C_4 \sim C_{18})$ -ヘテロアラルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_6 \sim C_{18})$ -アリール、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_3 \sim C_{18})$ -ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルを表すか、

あるいは、 R^6 および R^7 は、直鎖状または分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、 $(C_2 \sim C_8)$ -アルコキシアルキルにより一置換または複数置換されている、および/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい $(C_3 \sim C_7)$ -炭素環を介して結合しており、

R^8 は、H、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキルを表し、かつMは、Co、Ni、Rh、Ru、Ir、Pd、ReまたはPtのような第7または第8副族の金属原子または金属イオンである]の触媒を用いることを特徴とする、均一触媒によりエナンチオ選択的に水素添加するための方法。

【請求項2】 式中で、

R^1 、 R^2 が、相互に無関係に、H、N($C_1 \sim C_8$) -アルキル₂、NH($C_1 \sim C_8$) -アシル、N($C_1 \sim C_8$) -アシル₂、O($C_1 \sim C_8$) -アシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、 $(C_2 \sim C_8)$ -アルコキシアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ -シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{18})$ -アリールを表し、

R^3 が、 $(C_3 \sim C_7)$ -シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{18})$ -アリールを表し、

R^4 が、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ -シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{18})$ -アリールを表し、

R^5 が、Hを表す一般式(I I)の触媒を使用する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 式中で、 R^1 、 R^2 が、相互に無関係にH、O($C_1 \sim C_8$) -アシル、N($C_1 \sim C_8$) -アルキル₂、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルを表し、

R^3 が、 $(C_6 \sim C_{18})$ -アリールを表し、

R^4 が、フェニルを表し、

R^5 が、Hを表す、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 反応の際の温度が、0°C～150°C、有利には20°C～80°Cである、請求項1から3までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】 反応の際の水素圧が、10kPa～10000kPa、有利には50kPa～8000kPaである、請求項1から4までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】 反応の際の溶剤として、THF、DM E、MTBEのようなエーテル、MeOH、EtOH、プロパノール、ブタノールのようなアルコールを使用する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】 有機合成系中のキラルな中間体としての、請求項1に記載の方法により製造した生成物の使用。

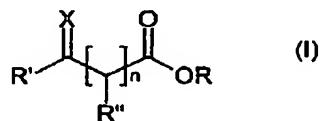
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、一般式(I)：

【0002】

【化3】



【0003】 [式中、nは、0～3の整数であり、R=H、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキル、 $(C_6 \sim C_{18})$ -アリール、 $(C_7 \sim C_{19})$ -アラルキル、 $(C_3 \sim C_{18})$ -ヘテロアラルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_6 \sim C_{18})$ -アリール、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_3 \sim C_{18})$ -ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキルまたはカルボキシ保護基を表し、 $R' = H$ 、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルキル、 $(C_6 \sim C_{18})$ -アリール、 $(C_7 \sim C_{19})$ -アラルキル、 $(C_3 \sim C_{18})$ -ヘテロアリール、 $(C_4 \sim C_{19})$ -ヘテロアラルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_6 \sim C_{18})$ -アリール、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_3 \sim C_{19})$ -ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル - $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル - $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルを表し、その際、前記の基は $(C_1 \sim C_8)$ -アシルまたは $(C_1 \sim C_8)$ -アルキルオキシカルボニルにより置換されていてもよく、X=O、CH R''、NR''、NNHR''であり、 $R'' = H$ 、OH、 R' 、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アルコキシ、 $(C_2 \sim C_{18})$ -アルコキシアルキル、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アシル、 $(C_1 \sim C_{18})$ -アシルオキシであってもよく、その際、分子中の異なる位置に関して R'' は異なった形であってもよく、あるいはRと R' または R' と R'' または R'' とRは、 $(C_1 \sim C_4)$ -架橋を介して相互に結合しており、該架橋は直鎖状または分枝鎖状の $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アシル、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルコキシ、 $(C_2 \sim C_8)$ -アルコキシアルキル基により一置換または複数置換されていてもよく、かつ/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい]の化合物を、 C_2 -対称のフェロセニル触媒を用いて、均一触媒によりエナンチオ選択的に水素添加するための方法に関する。]

【0004】 さらに本発明は、本発明によるエナンチオ選択水素添加により製造した誘導体の、有機合成系中のキラルな中間体としての使用に関する。

【0005】

【従来の技術】均一触媒による水素添加により有機分子に立体中心をエナンチオ選択的に導入することは、特殊な適用に関して工業的規模で確立されている。エナンチオ選択生成物は、生理活性な作用物質の製造のための貴重な出発物質である。

【0006】前記の目的のためのエナンチオ選択的な均一触媒による水素添加のためのビスホスフィン触媒の使用は公知である (Burk et al., Tetrahedron 1994, 4399)。

【0007】クノッヒェル等 (Knochel et al., Chem. Eur. J. 1998, 4, 950-968)、ハヤシ等 (Hayashi et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 495-496) およびイケダ等 (Ikeda et al., Tetrahedron Lett. 1996, 4545-4448) は、 C_2 -対称なフェロセニル-(ビス- t -ホスフィン)-配位子を有する Pd-錯体を記載している。とりわけこの錯体は、非対称アリル化の際にのみ使用された。従来エナンチオ選択的な水素添加の際の触媒としてのその使用は知られていない。

【0008】ヤマモト等 (Yamamoto et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1132-1137) は、エナンチオ選択的な均一触媒による水素添加における非 C_2 -対称フェロセニル-(ビス- t -ホスフィン)-配位子の使用に関して報告している。しかしこの配位子では、良好なエナンチオマー過剰量は極めて散発的に得られるのみである。

【0009】DE 19827311. 8号およびカング等 (Kang et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5523-5526) は、アセトアミドケイ皮酸誘導体のエナンチオ選択的な水素添加のために適切な触媒として C_2 -対称フェロセニル錯体を開示している。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の課題は、 C_2 -対称フェロセニル触媒を用いて、別の不飽和系を均一触媒によりエナンチオ選択的に水素添加するための方法を提供することである。

【0011】本発明の範囲で、多重結合とは、1つの炭素原子と、別の炭素原子または酸素原子または窒素原子との間の二重結合と解釈する。

【0012】

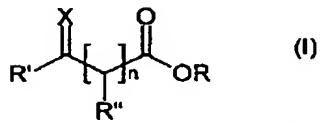
【課題を解決するための手段】前記課題は本発明により、請求項1に記載の方法により解決される。有利な実施態様は、請求項1に依存する下位クレームの対象である。

【0013】請求項7は、本発明による使用を保護するものである。

【0014】一般式(I) :

【0015】

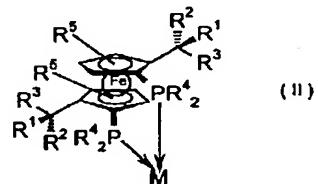
【化4】



【0016】[式中、nは、0~3の整数であり、R = H、(C_1 ~ C_{18}) -アルキル、(C_6 ~ C_{18}) -アリール、(C_7 ~ C_{19}) -アラルキル、(C_3 ~ C_{18}) -ヘテロアリール、(C_4 ~ C_{19}) -ヘテロアラルキル、(C_1 ~ C_8) -アルキル-(C_6 ~ C_{18}) -アリール、(C_1 ~ C_8) -アルキル-(C_3 ~ C_{19}) -ヘテロアリール、(C_3 ~ C_8) -シクロアルキル、(C_1 ~ C_8) -アルキル-(C_3 ~ C_8) -シクロアルキル、(C_3 ~ C_8) -シクロアルキル-(C_1 ~ C_8) -アルキルまたはカルボキシ保護基を表し、R' = H、(C_1 ~ C_{18}) -アルキル、(C_6 ~ C_{18}) -アリール、(C_7 ~ C_{19}) -アラルキル、(C_3 ~ C_{18}) -ヘテロアリール、(C_4 ~ C_{19}) -ヘテロアラルキル、(C_1 ~ C_8) -アルキル-(C_6 ~ C_{18}) -アリール、(C_1 ~ C_8) -アルキル-(C_3 ~ C_{19}) -ヘテロアリール、(C_3 ~ C_8) -シクロアルキル、(C_1 ~ C_8) -アルキル-(C_3 ~ C_8) -シクロアルキル、(C_3 ~ C_8) -シクロアルキル-(C_1 ~ C_8) -アルキルを表し、その際、前記の基は(C_1 ~ C_8) -アシルまたは(C_1 ~ C_8) -アルキルオキシカルボニルにより置換されてもよく、X = O、CH R''、NR''、NNHR''であり、R'' = H、OH、R'、(C_1 ~ C_{18}) -アルコキシ、(C_2 ~ C_{18}) -アルコキシアルキル、(C_1 ~ C_{18}) -アシル、(C_1 ~ C_{18}) -アシルオキシであってもよく、その際、異なった位置に関してR''は異なった形であってもよく、あるいはRとR'またはR'とR''またはR''とRは、(C_1 ~ C_4) -架橋を介して相互に結合しており、該架橋は直鎖状または分枝鎖状の(C_1 ~ C_8) -アルキル、(C_1 ~ C_8) -アシル、(C_1 ~ C_8) -アルコキシ、(C_2 ~ C_8) -アルコキシアルキル基により一置換または複数置換されてもよく、かつ/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい]の化合物を均一触媒によりエナンチオ選択的に水素添加するために、一般式(I)]:

【0017】

【化5】



【0018】[式中、R¹、R²は、相互に無関係にH、NR⁶R⁷、SR⁶、(C_1 ~ C_{18}) -アルキル、(C_1 ~ C_{18}) -アルコキシ、(C_2 ~ C_{18}) -アルコキシアルキル、(C_1 ~ C_{18}) -アシルオキシ、(C_6 ~ C_{18}) -

アリール、(C₇～C₁₉)～アラルキル、(C₃～C₁₈)～ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)～ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₆～C₁₈)～アリール、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₁₉)～ヘテロアリール、(C₃～C₈)～シクロアルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₈)～シクロアルキル、(C₃～C₈)～シクロアルキル～(C₁～C₈)～アルキルを表すか、あるいはR¹およびR²は、直鎖状または分枝鎖状の(C₁～C₈)～アルキル、(C₁～C₈)～アシリル、(C₁～C₈)～アルコキシ、(C₂～C₈)～アルコキシアルキルにより一置換または複数置換されている、および/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい(C₃～C₇)～炭素環を介して結合しており、R³は、(C₂～C₁₈)～アルキル、(C₁～C₁₈)～アルコキシ、(C₂～C₁₈)～アルコキシアルキルにより一置換または複数置換されている、および/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい(C₃～C₇)～炭素環を介して結合しており、R⁴は、(C₁～C₈)～アルキル、(C₁～C₁₈)～アルコキシ、(C₂～C₁₈)～アルコキシアルキル、(C₁～C₁₈)～アシリルオキシ、(C₆～C₁₈)～アリール、(C₇～C₁₉)～アラルキル、(C₃～C₁₈)～ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)～ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₆～C₁₈)～アリール、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₁₉)～ヘテロアリール、(C₃～C₈)～シクロアルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₈)～シクロアルキル、(C₃～C₈)～シクロアルキル～(C₁～C₈)～アルキルを表し、R⁵は、(C₁～C₁₈)～アルキル、(C₆～C₁₈)～アリール、(C₃～C₁₈)～ヘテロアリール、(C₁～C₈)～アルキル～(C₆～C₁₈)～アリール、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₁₉)～ヘテロアリール、(C₃～C₈)～シクロアルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₈)～シクロアルキルを表し、R⁶は、Hまたは基B-X-Zを表し、その際、Bは、群R⁸₂、NR⁸、O、S、SiR⁸₂の基であり、Xは、1、4'～ビフェニル、1-エチレン、2-エチレン、1-プロピレン、3-プロピレン、PEG-(2～10)のようなスペーサであり、かつZは、O-、NH-、COO-、CONH、エテニル-、NHC(=O)-、OC(=O)-またはNHC(=O)O-のような官能基を介してポリマーに結合している基を表すか、あるいは、両方のシクロペンタジエニル環の基R⁵は、α、ω-(C₂～C₄)～アルキレン架橋を介して相互に結合しており、R⁶、R⁷は、相互に無関係にH、(C₁～C₁₈)～アルキル、(C₁～C₁₈)～アルコキシ、(C₂～C₁₈)～アルコキシアルキル、(C₁～C₁₈)～アシリル、(C₆～C₁₈)～アリール、(C₇～C₁₉)～アラルキル、(C₃～C₁₈)～ヘテロアリール、(C₄～C₁₉)～ヘテロアラルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₆～C₁₈)～アリール、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₁₉)～ヘテロアリール、(C₃～C₈)～シクロアルキル、(C₁～C₈)～アルキル～(C₃～C₈)～シクロアルキルを表すか、あるいは、R⁶およびR⁷は、直鎖状または分枝鎖状の(C₁～C₈)～アルキル、(C₁～C₈)～アシリル、(C₁～C₈)～アルコキシ、(C₂～C₈)～アルコキシアルキルにより一置換または複数置換されている、および/または環中にN、O、P、Sのようなヘテロ原子を有していてもよい(C₃～C₇)～炭素環を介して結合しており、R⁸は、H、(C₁～C₁₈)～アルキルを表し、かつMは、Co、Ni、Rh、Ru、Ir、Pd、ReまたはPtのような第7または第8副族の金属原子または金属イオンである]の触媒を使用することにより、予測不可能なほど良好な、ないし極めて良好な収率および良好な、ないし極めて良好なエナンチオマー過剰量で所望の水素添加誘導体が得られる。

【0019】有利には、式中で、R¹、R²が、相互に無関係に、H、N(C₁～C₈)～アルキル₂、NH(C₁～C₈)～アシリル、N(C₁～C₈)～アシリル₂、O(C₁～C₈)～アシリル、(C₁～C₈)～アルキル、(C₂～C₈)～アルコキシアルキル、(C₁～C₈)～アルコキシ、(C₂～C₈)～アルコキシアルキル、(C₃～C₇)～シクロアルキル、(C₆～C₁₈)～アリールを表し、R³が、(C₃～C₇)～シクロアルキル、(C₆～C₁₈)～アリールを表し、R⁴が、(C₁～C₈)～アルキル、(C₃～C₇)～シクロアルキル、(C₆～C₁₈)～アリールを表し、R⁵が、Hを表す一般式(I I)の化合物を触媒として使用する。

【0020】さらに、式中で、R¹、R²が、相互に無関係にH、O(C₁～C₈)～アシリル、N(C₁～C₈)～アルキル₂、(C₁～C₈)～アルキルを表し、R³が、(C₆～C₁₈)～アリールを表し、R⁴が、フェニルを表し、R⁵が、Hを表す、一般式(I I)の化合物を触媒として使用することは殊に有利である。

【0021】本発明による方法は、好ましくは、温度0℃～150℃、有利には20℃～80℃で実施することができる。

【0022】反応の間の水素圧は、10kPa～1000kPa、有利には50kPa～8000kPaである。

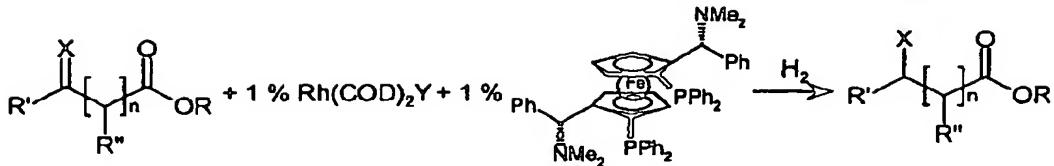
【0023】溶剤として、この収率およびキラルな誘導に関しても阻害することがない限り、当業者に公知のあらゆる溶剤を使用することができる。有利にはエーテル、例えばTHF、DME、MTBE、アルコール、例えばMeOH、EtOH、プロパンノール、ブタノールを使用することができる。

【0024】C₂-対称な触媒の製造は、DE19827311.8号に相応して行うことができる。

【0025】フェロセニル触媒は、エナンチオ選択性均一触媒による水素添加の際に、例えば以下の第1表に記載したような優れた値を示す。

【0026】
【表1】

第1表:



R	R'	R''	n	Y	ee-値
Et	tBu	-	0	Br ₂	95,1%
Et	Ph(CH ₂) ₂	-	0	Br ₂	71,7%
Me	Ph	-	0	メチルアリル ₂	41,6%
H	Ph	-	0	メチルアリル ₂	31%

COD は 1,5-シクロオクタジエンを表わす

【0027】触媒濃度は、上記の例で1%とすでに極めて低い。しかし、この濃度は工業的な適用のためにはさらに低下させることができる。この2点は、本発明による配位子を工業的な規模で適用するために極めて有利である。というのもこの方法により得られる生成物のためのコストは、相応してより低くなり、ひいては従来技術の配位子系を使用する場合より顕著に経済的な利用が保証されるからである。

【0028】錯体中のR⁵は、特に本発明による錯体のポリマーマトリックス、例えば直鎖状PMMA、ポリスチレンまたはPEGならびに非直鎖状デンドリマー(Dendrimer)への結合のために使用することができる。基R⁵の、本発明による錯体のシクロペンタジエニル環への結合は、遊離の位置により、および環により変化する。従って環へのポリマーの結合は十分である。基として、この目的のために該当する当業者に公知のあらゆる基を使用することができる。錯体触媒の分子の拡大のための適切な概説は、Tetrahedron Asymmetry 1998, 9, 691~696頁に記載されている。基R⁵は、有利には配置B-X-Zからなり、その際、Bは、群CR⁸₂、NR⁸、O、S、SIR⁸₂の基であり、Xは、例えば1,4'-ビフェニル、1-エチレン、2-エチレン、1-プロピレン、3-プロピレン、PEG-(2~10)のようなスペーサであり、かつZは、上記のポリマーに結合している例えばO-、NH-、COO-、CONH、エチニル-、NHC(=O)NH-、OC(=O)NH-またはNHC(=O)O-官能基のような官能性の基である。あるいは両方のシクロペンタジエニル環の基R⁵は、 α 、 ω -(C₂~C₄)

-アルキレン架橋を介して相互に結合していてもよい。

【0029】C₂-対称フェロセニル錯体を用いて、アセトアミドケイ皮酸誘導体以外に、その他の不飽和化合物もまた一部極めて高いee値で水素添加することができることは、従来の技術水準では知られていなかった。しかしその分だけ一層意外であり、これに劣らず有利であることは、タイプ(I)の化合物もまたエナンチオ選択性的に反応させることができることである。

【0030】直鎖状または分枝鎖状の(C₁~C₁₈)-アルキルとして、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチルから18個の炭素原子を有する基までが、その全ての結合異性体も含めて該当する。基(C₁~C₁₈)-アルコキシは、基(C₁~C₁₈)-アルキルに相応するが、ただしその際、該アルキルは酸素原子を介して分子に結合している。(C₂~C₁₈)-アルコキシアルキルとして、アルキル鎖が少なくとも1個の酸素官能基により中断されている基が該当し、この場合、2つの酸素原子が相互に結合していることはできない。炭素原子の数は、基の中に含まれる炭素原子の総数を表す。

【0031】上記の基は、ハロゲンおよび/またはN-O-、P-O-、S-O-原子を含有する基により置換または複数置換させていてもよい。これは特に上記の種類のアルキル基であり、これは前記のヘテロ原子をその鎖中に1つまたは複数有していてもよいか、もしくはこれは前記のヘテロ原子を介して分子に結合している。(C₁~C₈)-アルキル基に関しては、上記の記載は相応し

て最大8個の炭素原子を有するアルキル基に該当する。【0032】(C₃～C₈) -シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルもしくはシクロヘプチル基などと解釈する。これらは1つまたは複数のハロゲンおよび／またはN-、O-、P-、S-原子含有の基により置換されていてもよいか、および／またはN-、O-、P-、S-原子含有の基を環中に有していてもよく、例えば1-ビペリジル、2-ビペリジル、3-ビペリジル、4-ビペリジル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニルである。

【0033】(C₃～C₈) -シクロアルキル-(C₁～C₈) -アルキル基は、上記のシクロアルキル基を表すが、該基は、上記のアルキル基を介して分子に結合している。

【0034】(C₁～C₁₈) -アシルオキシは、本発明の範囲では、上記で定義した、最大18個の炭素原子を有するアルキル基を意味するが、該基は、CO官能基を介して分子に結合している。(C₁～C₈) -アシルオキシに関しては同様のことが該当する。

【0035】(C₁～C₁₈) -アシルは、本発明の範囲では、上記で定義した、最大18個の炭素原子を有するアルキル基を意味するが、該基は、CO官能基を介して分子に結合している。(C₁～C₈) -アシルオキシに関しては同様のことが該当する。

【0036】(C₁～C₈) -アルキルオキシカルボニル基は、本発明の範囲では、上記で定義した、最大8個の炭素原子を有するアルキル基を意味するが、該基は、O-CO官能基を介して分子に結合している。

【0037】(C₆～C₁₈) -アリールとは、6～18個の炭素原子を有する芳香族基と解釈する。特にこのためにフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基のような化合物が挙げられ、これらは場合により(C₁～C₈) -アルコキシ、NR⁶R⁷、(C₁～C₈) -アシル、(C₁～C₈) -アシルオキシにより置換されていてもよい。

【0038】(C₇～C₁₉) -アラルキル基は、(C₁～C₈) -アルキル基を介して分子に結合している(C₆～C₁₈) -アリール基である。

【0039】(C₃～C₁₈) -ヘテロアリール基は、本発明の範囲では、3～18個の炭素原子からなる5員、6員または7員の芳香族の環系を表し、これはヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を環中に有している。このようなヘテロ原子は、例えば特に1-フリル、2-フリル、3-フリル、例えは1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-チエニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリ

ル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、アクリジニル(Acridinyl)、キノリニル、フェナントリジニル(Phenanthridinyl)、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニルである。

【0040】(C₄～C₁₉) -ヘテロアラルキルとは、(C₁～C₁₉) -アラルキル基に相応するヘテロ芳香族系と解釈する。

【0041】カルボキシ保護基とは、例えばジョーンズ(J. Jones, The Chemical Synthesis of Peptide, Oxford Science Pub. 1991, 第33頁以後)に記載の基と解釈する。

【0042】ハロゲンとして、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が該当する。

【0043】塩とは、強酸、例えはHCl、HBr、H₂SO₄、H₃PO₄、CF₃COOH、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸と、該当する分子とからなるイオン性の付加化合物と解釈する。

【0044】PEGとは、ポリエチレングリコールを意味する。

【0045】エナンチオマーが富化されたという概念は、本発明の範囲では、その光学的な対掌体を有する混合物中のエナンチオマーの割合が、50%より多く、かつ100%未満である範囲と解釈する。

【0046】ジアステレオマーが富化されたという概念は、1つのジアステレオマーが、1つまたは複数のその他のジアステレオマーに対して過剰であることと解釈する。

【0047】本発明による錯体および配位子という名称は、本発明の範囲では、全ての可能なジアステレオマーを包含し、その際、それぞれのジアステレオマーの両方の光学的な対掌体もまた挙げられるものとする。

【0048】ポリマーとは、本発明の範囲では、高分子マトリックス、例えは直鎖状のPMMA、ポリスチレンまたはPEGならびに非直鎖状のデンドリマーと解釈する。

【0049】

【実施例】以下の例に基づいて本発明を詳細に説明する。

【0050】ケトエステルの水素添加
25mLスイング容器(Schlenkgefäß)中でRu(COD)₂X_{0.01}ミリモルおよびフェロセニル配位子_{0.01}ミリモルを、アルゴン下でアセトン1mLに溶解させる。次いで、HBr_{0.022}ミリモル(c=0.3M、適量のMeOH中の48%HBrから製造)を、溶液に添加し、かつ室温で30分間攪拌する。引き続き、アセトンを留去し、かつ残留物を相応する溶剤12mL中に溶解させる。ケトエステル1ミリモルの添加

後、該溶液をアルゴン下で100m1鋼製オートクレーブへ移し、かつ10分間H₂を用いて数回洗浄後に、相応する水素圧で反応温度に加熱する。引き続き該混合物を24時間攪拌し、沪過し、かつHPLCによりエナンチオマー過剰量を測定した。

【0051】トリメチルビルビン酸エチルエステル：

溶剤：EtOH

反応温度：50°C

圧力：3000kPa

反応率を¹H-NMRを用いて測定した。エナンチオマー過剰量をHPLCを用いて測定した（キラルセル（Chiracel）OD、n-ヘプタン/イソプロパノール99:1、流れ0.6mL/分、T=20°C: t_R=10.55(S)、12.24(R)）。

【0052】ベンジルビルビン酸エチルエステル：

溶剤：EtOH

反応温度：50°C

圧力：3000kPa

反応率を¹H-NMRを用いて測定した。エナンチオマー過剰量をHPLCを用いて測定した（キラルセルOD、n-ヘプタン/イソプロパノール95:5、流れ0.6mL/分、T=20°C: t_R=14.73

(S)、23.44(R)。

【0053】不飽和エステル／酸の水素添加

25m1スイング容器中でRu(COD)₂X 0.01ミリモルおよびフェロセニル配位子0.01ミリモルを、相応する溶剤12m1に溶解させる。不飽和エステル1ミリモルの添加後に、該溶液をアルゴン下で100m1鋼製オートクレーブへ移し、かつ10分間H₂を用いて数回洗浄後に、相応する水素圧で反応温度に加熱する。引き続き該混合物を24時間攪拌し、沪過し（場合により使用される酸をMe₃SiCHN₂でエステル化する）、かつHPLCによりエナンチオマー過剰量を測定した（キラルセルOD、n-ヘプタン/イソプロパノール95:5、流れ0.6mL/分、T=20°C: t_R=18.05(S)、21.13(R)）。

 α -フェニルアクリル酸：

溶剤：THF

反応温度：60°C

圧力：5000kPa

 α -フェニルアクリル酸メチルエステル：

溶剤：MeOH

反応温度：60°C

圧力：5000kPa

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7 識別記号

C07C 69/732

227/18

229/36

// C07B 61/00 300

FI

C07C 69/732

「コード」(参考)

Z

227/18

229/36

C07B 61/00

300

(72) 発明者 フアン ホセ アルメナ ベレア
ドイツ連邦共和国 マールブルク ヴェー
ゲー 6 ハンゼンホイザー ヴェーク
11

(72) 発明者 カールハインツ ドラウツ
ドイツ連邦共和国 フライゲリヒト ツア
マリーエンルーエ 13

(72) 発明者 インゴ クレメント
ドイツ連邦共和国 ポールハイム ライフ
アイゼンシュトラーセ 11